

THESIS

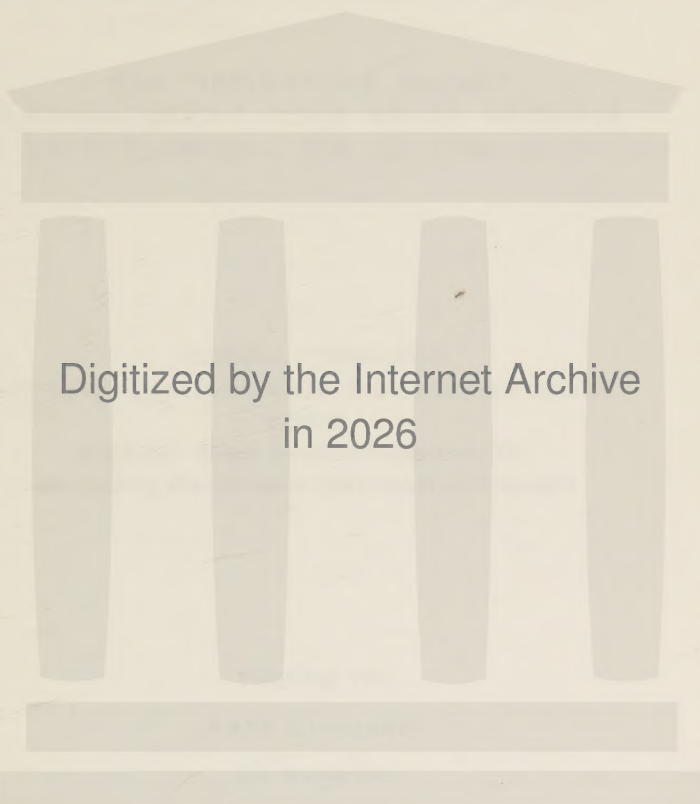
MUNICH

1966

DER "IRRIGATION SMEAR".
UNTERSUCHUNG
EINER NEUEN METHODE
ZUR FRÜHERKENNUNG
DES COLLUMCARCINOMS

Hans Ziemann

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. Werner Bickenbach

DER "IRRIGATION SMEAR".
UNTERSUCHUNG EINER NEUEN METHODE
ZUR FRÜHERKENNUNG DES COLLUMCARCINOMS

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Ziemann
aus Wuppertal

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz. Dr. Hans-Jürgen Soost
Korreferent:	Professor Dr. Werner Bickenbach
Dekan:	Professor Dr. Manfred Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1966

INHALTSÜBERSICHT

Seite

I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
II.	MATERIAL UND METHODE	7
	1. Patientengut	7
	2. Entnahme des "Irrigation Smear"	8
	3. Beurteilung der Spül- und Fixierflüssigkeit	10
	4. Verarbeitung der Proben	14
III.	AUSWERTUNG	15
	1. Die Menge des gewonnenen Sedimentes	15
	2. Die Qualität des "Irrigation Smear"	17
	3. Herkunft des Zellmaterials	18
	4. Treffsicherheit des "Irrigation Smear"	19
IV.	DISKUSSION	23
V.	VORBEREITUNG EINER MODELL-REIHENUNTERSUCHUNG	26
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	28
VII.	LITERATURANGABEN	29

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das Carcinom des collum uteri ist eines der häufigsten Malignome im weiblichen Genitaltrakt. Seine erfolgreiche Behandlung ist wesentlich abhängig von dem Erkennen der Vor- oder Frühstadien, d.h. Stadien des Carcinoms, in denen die Frauen keinerlei Beschwerden haben, die sie zum Arzt führen könnten. Frühdiagnostik kann also nur mit Suchmethoden betrieben werden, wobei sich vor allem die Cytologie zusammen mit der Kolposkopie als erfolgreich erwies.

Methodische und technische Probleme der Cytologie können zumindest soweit als gelöst betrachtet werden, daß es nunmehr sinnvoll erscheint, nach Wegen zu suchen, auf denen man einen möglichst großen Teil der weiblichen Bevölkerung erfaßt und der Krebsfährtsuche zuführt. Dabei werden solche Möglichkeiten den Vorzug finden, die Garantie für eine hohe Erkennungsrate des Carcinoms bzw. seiner Vorstadien bieten, die für die Frauen am angenehmsten und bequemsten erscheinen, und welche finanziell am wenigsten aufwendig sind. Entscheidendes Kriterium wird allerdings immer die Treffsicherheit sein. Diese lag bei der von PAPANICOLAOU (15) beschriebenen blinden Absaugetechnik aus dem hinteren Scheidengewölbe bei 97%, nach einer neueren Untersuchung mit ca. 2 1/2 mal soviel Patientinnen bei ca. 94% - GRAHAM, R.M., zitiert bei GRAHAM J.B. (8) -. PAPANICOLAOU's Arbeit ist auch heute noch in den meisten Fragen der Cytologie richtungsweisend, doch wird man die prozentualen Angaben über die Treffsicherheit etwas kritischer bewerten. Im Vergleich zu den uns vorliegenden Statistiken Cytologischer Laboratorien - SOOST, OVADYA (19) - stand PAPANICOLAOU doch nur ein relativ geringes Zahlenmaterial zur Verfügung. Auf Grund vergleichender Untersuchungen, KERN (9) - erwies sich der heute allgemein eingeführte Direktabstrich von der Portio als am günstigsten: Seine Treffsicherheit liegt bei 93%.

Nun erhob sich die Frage, ob die Entnahmetechnik nicht soweit zu vereinfachen sei, daß sie zuverlässig auch von den Frauen selbst durchgeführt werden könnte. In diesem Zusammenhang empfahl NIEBURG - zitiert nach KOCH und STAKEMANN (10) - folgende Methode: Die Frauen sollten selbst einen Wattetampon (DRAGHI - Tampon) in die Vagina einführen, der nach einiger Zeit wieder entfernt und von einem Arzt auf einen Objektträger ausgestrichen wurde. Diese Methode konnte sich jedoch wegen technischer Mängel und zahlreicher Fehlbe-funde nicht durchsetzen - SOOST, NEVIN (18).

1962 beschrieb DAVIS (5) als neue Selbstentnahme-Technik den "Irrigation-Smear". Hierbei wird mit einer Cytopipette ¹⁾ (s. Abb.) Zellmaterial aus der Vagina gewonnen. Die Cytopipette ist aus durchsichtigem Plastikmaterial her-

1) Vertriebsfirma: Skandalab A/S Kopenhagen Dänemark

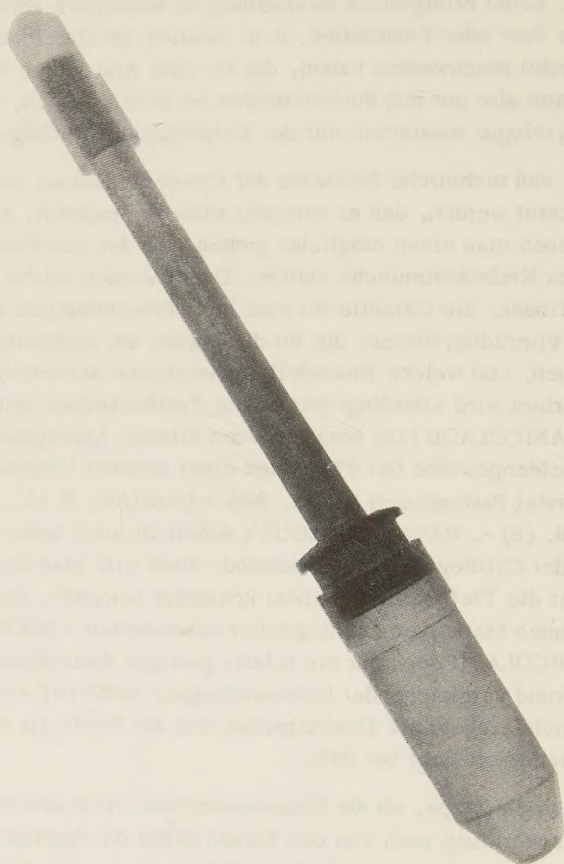


Abb. Cytopipette in Originalgröße

gestellt und besteht aus drei Teilen: Erstens dem konisch auslaufenden Unterteil, in dem sich eine Fixierlösung befindet, zweitens der darauf luftdicht aufsitzenden Pipette, welche in die Vagina eingeführt wird und drittens der Verschlusskappe. Die Fixierflüssigkeit wird unter Druck auf den unteren Teil der Cytopipette in die Vagina eingebracht und bei Nachlassen des Druckes mit aufgeschwemmtem Zellmaterial wieder zurückgesaugt. Nach Benützung wird die Cytopipette in einer verschraubbaren Aluminiumhülse in ein Cytologisches Laboratorium eingeschickt. Das durch Zentrifugieren gewonnene Zellsediment wird auf Objektträger ausgestrichen und kann in üblicher Weise fixiert und gefärbt werden. Diese Methode basiert auf der reinen Exfoliativcytologie und stellt damit eine Modifikation der 1942 von PAPANICOLAOU (15) gezeigten Technik dar.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die "Irrigation Smear"-Technik zu prüfen, ihre Treffsicherheit zu erfassen und die Organisation einer Reihenuntersuchung von gesunden Frauen vorzubereiten.

II. MATERIAL UND METHODE

1. PATIENTENGUT

Die "Irrigation Smear"-Technik wurde bei 500 Patientinnen der I. Universitäts-Frauenklinik München erprobt.

Zur Überprüfung der Treffsicherheit wurden von der Strahlenabteilung 110 Patientinnen mit einem histologisch gesicherten, bisher aber unbehandelten Carcinom des uterus ausgewählt.

Um einige technische Einzelheiten zu untersuchen, wurde der "Irrigation Smear" weiterhin bei 313 Frauen, welche die Ambulanz aufsuchten, und 77 Patientinnen der verschiedenen klinischen Stationen ausgeführt.

Als Kontrolle dienten in jedem Fall der Direktabstrich von der Portio mit Watte-träger und bei cytologisch positiven Befunden, soweit möglich, das durch Probe-excision, Konisation oder fraktionierte Abrasio gewonnene histologische Untersuchungsergebnis.

Die Entnahme des "Irrigation Smear" wurde teilweise vom Arzt, teilweise von den Patientinnen selber ausgeführt:

In 87 Fällen wurde der "Irrigation Smear" vom Arzt unmittelbar vor dem Direkt-abstrich entnommen,

in 10 Fällen in einem zeitlichen Intervall von mindestens 12, meist 24 Stunden; in 211 Fällen gleich nach Entnahme des Direktabstriches. ¹⁾

In 57 Fällen entnahmen stationär liegende Patientinnen selber nach mündlicher Instruktion ohne Kontrolle den "Irrigation Smear" in einem zeitlichen Intervall zum Direktabstrich von mindestens 12, meist 24 Stunden.

160 Patientinnen der Ambulanz wurde eine versandfertige Cytopipette sowie eine Benützungsanweisung mitgegeben; davon erhielt ich 135 Probeentnahmen zurück.

2. ENTNAHME DES "IRRIGATION SMEAR"

Mit der Benützungsanweisung richtete ich mich im allgemeinen nach dem Vorschlag von DAVIS (5). Die Frauen erhielten folgendes Schreiben:

Verehrte Patientin!

Für eine notwendige Kontrolluntersuchung bitten wir Sie um die im folgenden beschriebene Benützung der Ihnen mitgegebenen "CYTOPIPETTE".

Die Benützungsanweisung wollen Sie bitte genau befolgen, weil sonst unsere Untersuchung fehlerhaft wird.

Die Entnahme des von uns zu untersuchenden Materials erfolgt im Liegen. Um eine eventuelle Beschmutzung der Wäsche zu vermeiden, empfehlen wir Ihnen, etwas Watte oder Zellstoff unterzulegen.

1. Sie nehmen die am spitzen Ende der Pipette befindliche Kapsel ab.
2. Führen Sie die Pipette in die Scheide ein, so daß lediglich das mit Flüssigkeit gefüllte breite Ende außerhalb der Scheide bleibt.
3. Durch langsamen aber festen Druck mit Daumen, Mittel- und Zeigefinger auf diesen breiten Teil bringen Sie die Flüssigkeit in das Innere der Scheide.
4. Sodann bewegen Sie das Pipettenende in der Scheide ein wenig hin und her.

1) Diese Bedingung ist nicht ideal, kann jedoch zur Untersuchung technischer Einzelheiten als zureichend gelten. In Fällen, bei denen an Hand des histologisch gesicherten Carcinoms die Treffsicherheit geprüft werden sollte, wurde der "Irrigation Smear" entweder vor dem Direktabstrich vom Arzt entnommen (zeitliches Intervall meist 10 Minuten), oder die Patientinnen entnahmen ca. 24 Stunden vorher selber.

5. Durch langsames Nachlassen des Druckes am breiten Ende der Pipette wird die Flüssigkeit zurückgesaugt.
6. Nun ziehen Sie die Pipette langsam aus der Scheide heraus.
7. Die Kappe setzen Sie fest auf das spitze Ende der Pipette und legen diese dann in die gut zu verschraubende Versandhülle.

Weiterhin ist es wichtig, folgendes zu beachten:

Die Probe darf nicht während der Monatsblutung entnommen werden!

Es dürfen am Tage vor der Entnahme keine Scheidenspülungen vorgenommen werden! Ebenfalls dürfen in dieser Zeit keine Medikamente in die Scheide eingeführt werden! Die Probe wollen Sie bitte umgehend nach Entnahme an uns versenden!

Den beiliegenden Schein füllen Sie bitte genau und mit Blockschrift aus und senden ihn uns mit der Pipette zu!

Von einem eventuell behandlungsbedürftigen Befund werden wir Sie selbstverständlich sofort unterrichten. Ansonsten erfahren Sie das Ergebnis bei Ihrer nächsten Untersuchung in unserer Ambulanz.

Auf einem beiliegenden Schein, welcher mit der Pipette zurückerbeten wurde, machten die Frauen folgende Angaben:

1. Name und Vorname
2. Anschrift
3. Geburtsdatum
4. Datum der letzten Monatsblutung
5. Datum und Uhrzeit der Probeentnahme

Punkt 5 diente zur Erprobung der Fixierlösung (s. S. 10).

Im Gegensatz zu DAVIS [5] empfahl ich die Entnahme im Liegen, was sich bei folgender Vergleichsstudie als günstiger erwies: In 20 Fällen entnahmen die Patientinnen in einem zeitlichen Intervall von ca. 10-12 Stunden je eine Probe sitzend und liegend. Als Kriterium für die günstigere Entnahmetechnik galt die Menge des gewonnenen Sedimentes.

Tab. 1 Vergleich über das gewonnene Zellsediment bei Sedimententnahme im Liegen und im Sitzen an Hand von 20 Fällen

Entnahme	gleiche Sedimentmenge	größere Sedimentmenge
liegend	5 (25%)	11 (55%)
sitzend		4 (20%)

In 11 von 20 Fällen war die Entnahme im Liegen ergiebiger (Tab. 1), so daß ich diese Art der Entnahme empfahl. Der Gefahr, daß dabei die Pipettenspitze möglicherweise der hinteren Vaginalwand anliegt, das gewonnene Material also nicht von der Portio, sondern vom hinteren Scheidengewölbe stammt, sollte dadurch begegnet werden, daß die Frauen in der Benützungsanweisung aufgefordert wurden, die Pipette nach Einführen in der Vagina hin und herzubewegen.

Komplikationen bei der Entnahme fand ich in einem Fall, bei dem die Patientin die Probe selber entnommen hatte: Es kam zu einer leichten Blutung an der hinteren Muttermundlippe bei stark retroflektiertem uterus. Der cytologische Befund war unverdächtig, es handelt sich wahrscheinlich um eine äußerliche Verletzung, die durch die starke retroflexio uteri begünstigt wurde. Weitere Komplikationen ergaben sich nicht.

3. BEURTEILUNG DER SPÜL- UND FIXIERFLÜSSIGKEIT

Als Fixierflüssigkeit wird von DAVIS (5) folgende Lösung empfohlen: Physiologische NaCl-Lösung 800 ml, 96%iger Alkohol 200 ml, Thymol 250 mg, Bromphenolrot 250 mg, gesättigte wäßrige Lithiumcarbonatlösung 5 ml. Ich benützte diese Lösung bei 20 Frauen. Als Kriterium für die Konservierungsfähigkeit einer Fixierlösung galt der Erhaltungszustand der Zellen bzw. der Zelldetritus.

Tab. 2 Beurteilung der Original Fixierlösung an Hand von 20 Fällen

Zeitpunkt d. Verarbeitung nach Entnahme	Gesamtzahl	gleichgut im Vergleich zum Direktabstrich	mehr Detritus im "Irrigation Smear"	wegen schlechter Konservierung nicht zu befunden
gleich	12	6	6	0
24 Std.	1	1	-	0
53 Std.	2	1	1	0
75 Std.	2	1	1	0
100 Std.	2	1	1	0
124 Std.	1	0	1	0

Die Konservierung war in allen Fällen so gut, daß die Präparate befundet werden konnten (Tab. 2). Die Lösung wurde gut vertragen. Der Alkoholgehalt rief lediglich ein geringes Wärmegefühl in der Vagina hervor. Schleimhautschädigungen

gen an der Vagina oder der Portio wurden nicht beobachtet. Die Proben können nach DAVIS (5) Tage bis Woche lagern. Im allgemeinen wird jedoch die Verarbeitung innerhalb 48-72 Stunden nach Erhalt angeraten.

Die Frauen empfanden die Färbung der Lösung als störend. Der Hauptvorteil des Farbzusatzes liegt nach Angaben der Vertriebsfirma darin, daß bei Benützung der Pipette durch pH-Änderung ein Farbumschlag eintritt. Man soll somit gleich erkennen können, ob die eingeschickte Pipette überhaupt benutzt wurde, d.h. ob man sie verarbeiten soll. Diesen Farbumschlag konnte ich nur in 3 Fällen beobachten, obgleich die Pipetten sämtlich benutzt waren.

Nach erfolglosen Versuchen mit einer farblosen Lösung aus physiologischer NaCl-Lösung und Benzoesäureestern wurde bei Proben, die länger lagerten, die o. a. Originallösung ohne den Zusatz von Bromphenolrot, welches nach persönlicher Mitteilung von KOCH keinen konservierenden Effekt hat, und ohne Lithiumcarbonat erprobt (s. Tab. 3).

Zur bakteriellen Untersuchung entnahm ich einer Patientin Tumormaterial mit dem scharfen Löffel von der Portio, gab dieses in ein Reagenzglas mit der zu untersuchenden Lösung, erreichte durch 15 Minuten langes Schütteln auf dem MICROMIX eine in etwa gleichmäßige Aufschwemmung und verteilte diese dann in 8 Pipetten. Nach verschieden langer Lagerung - 6 1/2 / 28 / 54 / 75 / 100 / 126 / 147 / 174 Stunden - ließen sich alle Präparate noch gut und eindeutig befunden. Irrigation Smears konnten somit bis zu einer Woche nach Entnahme gelagert werden. Bei Mitberücksichtigung der Versanddauer wird man sich jedoch der Empfehlung von DAVIS (5) anschließen, eingeschickte Proben bis zu 72 Stunden nach Erhalt zu verarbeiten.

Tab. 3 Beurteilung der Original Fixierlösung ohne Farbzusatz und Lithiumcarbonat an Hand von 142 Fällen

Zeitpunkt d. Verarbeitung nach Entnahme	Gesamtzahl	gleichgut im Vergleich zum Direktabstrich	mehr Detritus im "Irrigation Smear"	wegen schlechter Konservierung nicht zu befunden
gleich	48	35	3	10
bis 24 Std.	21	11	10	0
bis 36 Std.	28	18	10	0
bis 48 Std.	22	13	9	0
bis 34 Std.	19	12	7	0
bis 132 Std.	7	4	3	0
9 1. 2 Tage	1	1	0	0
14 Tage	1	1	0	0

In der umseitig angegebenen Weise erprobte ich ebenfalls eine Lösung aus physiologischer NaCl-Lösung und 98%igem Alkohol, gemischt im Verhältnis 4:1. Bereits nach 7-stündiger Lagerung war im Vergleich zu dem sogleich nach Entnahme verarbeiteten Direktabstrich und "Irrigation Smear" eine deutliche Zunahme des Zelldetritus zu beobachten. Es fanden sich jedoch noch vereinzelt atypische Zellen. Die folgenden Präparate - Lagerung 77 / 106 / 151 Stunden - waren wegen zu starken Detritus nicht mehr klar zu befunden. Auf Grund der in diesen beiden Serien ermittelten Ergebnisse wurde die Original Fixierlösung (S. 10) ohne den Zusatz von Bromphenolrot und Lithiumcarbonat bei 142 Patientinnen benutzt (Tab. 3). Wegen schlechter Konservierung war lediglich 1 Präparat, das jedoch gleich nach Entnahme verarbeitet wurde, nicht zu befunden. Nimmt man die Proben, die bis zu 48 Stunden lagerten, zusammen - dazu ist man berechtigt, weil bei der beschriebenen Einsendeaktion 72% aller Proben bereits 48 Stunden nach Entnahme verarbeitet werden konnten -, so ergibt sich folgendes: 59% der Präparate waren ebenso gut wie der Direktabstrich, 41% zeigten stärkeren Detritus. Für Proben aus der Klinik, die gleich nach Entnahme verarbeitet werden konnten, verwendete ich physiologische NaCl-Lösung. Dabei waren in 209 Fällen 120 Präparate (= 57%) genauso gut wie der Direktabstrich, 89 Präparate (= 43%) waren von stärkerem Detritus befallen. Diese Ergebnisse weichen von den in Tab. 3 gezeigten (Lagerung bis zu 48 Stunden) kaum ab. ¹⁾ Zudem erscheint es einleuchtend, daß bei Spülung und Absaugen aufgeschwemmten Materials mehr Vaginalflora gewonnen wird als bei Direktentnahme von Portio.

Die Prüfung der Original Fixierlösung ohne Bromphenolrot zeigte keine Divergenz zu der von mir verwendeten Lösung. Ich prüfte sie erstens in der auf Seite 11 beschriebenen Weise und fand auch nach 10-tägiger Lagerung ein noch klar befundbares Präparat. In weiteren 24 Fällen wurden im Rahmen der Einsendeaktion Patientinnen Pipetten mit dieser Lösung mitgegeben. 19 Proben erhielt ich bis zu 48 Stunden nach Entnahme zurück. Davon waren 9 ebenso gut wie der Direktabstrich, 10 schlechter erhalten. Eindeutige Befunde konnten bei allen Präparaten erhoben werden.

-
- 1) Für die in Tab. 3 aufgeführten 43 Präparate, die gleich nach Entnahme verarbeitet wurden, finden sich andere Ergebnisse: 81% sind ebenso gut wie der Direktabstrich, nur 19% zeigen stärkeren Detritus. Da ich bei Verwendung der physiologischen NaCl-Lösung ca. 5 mal soviel Fälle überblicke, halte ich die dort ermittelten Ergebnisse für glaubwürdiger. Dennoch soll einschränkend gesagt werden, daß man bei Beurteilung der Detritus-Stärke nur begrenzt objektive Maßstäbe anlegen kann.

Die Stärke des Zelldetritus im Abstrich scheint auch in Abhängigkeit zu stehen zum Zyklustag, an dem die Probe entnommen wird. Nach den in Tab. 4 aufgeführten Beobachtungen sind die Proben, die zwischen dem 11. und 20. Zyklustag entnommen wurden, am wenigsten von Detritus befallen. Für diese Aufstellung wurden nur Fälle mit einem regelmäßigen 28-tägigen Zyklus berücksichtigt.

Tab. 4 Abhängigkeit des Zelldetritus vom Zyklus

	Anzahl der Fälle	stärkerer Detritus im "Irrigation Smear"
früh im Zyklus (1. -10. Tag)	37	13 (35%)
mittlerer Zyklus (11. -20. Tag)	67	14 (20%)
später Zyklus (21. -28. Tag)	20	7 (30%)
Gravidität	39	15 (38%)
postmenopausal	202	53 (26%)

Cytologische Abstriche von Schwangeren sind im allgemeinen schwieriger zu befunden, vor allem sollten jedoch Schwangere wegen der Gefahr des kriminellen Abortes von der Selbstentnahme des "Irrigation Smear" ausgenommen werden. Der niedrige Prozentsatz des stärkeren Zelldetritus bei den postmenopausalen Frauen ist wohl so zu erklären, daß viele von ihnen FH-haltige oder andere entzündungshemmende Präparate bekommen. Zu ähnlichen Ergebnissen wie den in Tab. 4 aufgeführten kommen auch andere Autoren; DAVIS (5) ließ seine Patientinnen am 12. Zyklustag entnehmen, RICHART und VAILLANT (15) zwischen dem 9. und 17. Zyklustag, KOCH (10) empfahl den Frauen die Entnahme 1 Woche nach Beendigung der Menstruation, und MATTINGLY (14) ließ alle Patientinnen über 45 Jahre 1 Woche vor der Probeentnahme 2 x 0,5 mg Diethylstilbestrol Styli in die Vagina einführen.

4. VERARBEITUNG DER PROBEN

Zur Frage der besten Verarbeitung des Sedimentes verweise ich auf die Untersuchungen von LIEBERMEISTER (12). Die Ergebnisse lagen bis zum Abschluß des praktischen Teils dieser Arbeit nicht vor, so daß ich die hier beurteilten Präparate noch nach einer vereinfachten Form verarbeitete:

Die benutzten Pipetten wurden 10 Minuten zentrifugiert (3000 U/Min.), das Sediment wurde mit einem Metallspatel auf möglichst dünn mit Eiweiß-Glycerin bestrichene Objektträger verteilt. DAVIS (5) beobachtete bei Verwendung von Eiweiß-Glycerin eine Anfärbung des Untergrundes der Präparate. Diese Beobachtung kann ich nicht bestätigen. Nach Versuchen, das Sediment mit Platinöse, Watteträger oder dem spitzen Ende der Pipette auf Objektträger mit und ohne Eiweiß-Glycerin auszustreichen, erschien die o. a. Methode am ehesten der Gefahr zu begegnen, daß das ausgestrichene Material bei Fixierung in Äther-Alkohol vom Objektträger abschwimmt. Von 388 nach dieser Methode bearbeiteten Fällen waren 28 (= 7%) wegen zu schlechter Ausstrichtechnik nicht zu befunden; bei 44 Ausstrichen mit dem spitzen Pipettenende auf mit Eiweiß-Glycerin beschickte Objektträger waren es 14 Fälle (= 32%).

Fixierung und Färbung erfolgten in der von PAPANICOLAOU (15) vorgeschriebenen Weise mit Hilfe der von SOOST entwickelten Färbemaschine. ¹⁾

Die "Irrigation Smears" wurden von mir nach Einarbeitung vorbefundet, cytologisch suspekte oder positive Befunde wurden von einem Arzt oder der das Labor leitenden Cytotechnikerin nachgesehen, wie auch alle Präparate, bei denen bereits ein histologisches Ergebnis vorlag. Zur weiteren Sicherung wurden die Direktabstriche, sofern negativ, von einer Cytotechnikerin, wenn Gruppe III nach PAPANICOLAOU oder positiv, von einem Arzt nachbefundet.

Die Cytopipetten sind nur einmal zu benützen. Ihre Reinigung ist zu aufwendig, und die Säuberung ist nicht ausreichend.

1) Hersteller: Firma Edelmann, München

III. AUSWERTUNG

1. DIE MENGE DES GEWONNENEN SEDIMENTES

Von dem gewonnenen Sediment fertigte ich mehrere, jedoch nicht mehr als 4 Ausstriche an. KOCH und STAKEMANN (10) meinten, mit einem technisch einwandfreien Ausstrich auszukommen und verwarfen das restliche Sediment. Bei dem von mir bearbeiteten Material waren von 71 Collum Carcinomen nur 53 Fälle (= 75%) in allen Ausstrichen positiv oder suspekt. Bei verbesserter Ausstrichtechnik wird diese Zahl zwar höher liegen; immerhin scheint mir die Anfertigung von mehreren Präparaten größere Sicherheit zu bieten. Auch kann man auf diese Weise einen großen Teil des Materials gut aufbewahren und später mit eventuellen Kontrollabstrichen vergleichen.

Die Menge des gewonnenen Sedimentes - ausgedrückt in der Zahl der angefertigten Ausstriche und aufgeteilt nach Entnahme durch den Arzt oder die Frauen selber - ist in Tab. 5 aufgezeigt.

Tab. 5 Anzahl der Ausstriche bei Entnahme durch den Arzt und bei Selbstentnahme

Entnahme	Anzahl der Fälle	Anzahl der Ausstriche				
		0	1	2	3	4
Arzt	323	17 ¹⁾ 5%	174 54%	94 29%	28 9%	10 3%
Frauen selber	205	14 7%	80 39%	58 28%	24 12%	29 14%

Die Menge des gewonnenen Sedimentes ist wohl in erster Linie abhängig von einer langsamen Entnahme. Besondere Geschicklichkeit ist offenbar nicht notwendig - DAVIS (5) -, sonst wäre bei Selbstentnahme sicherlich eine höhere Versagerquote zu verzeichnen. Bei den Versagern erhielt ich entweder leere Pipetten oder noch zur Hälfte gefüllte; die Frauen hatten hier wahrscheinlich nicht verstanden, daß sich die Flüssigkeit beim Herausziehen der Pipette aus der Vagina und nachlassendem Druck von selbst zurücksaugt. Zerbrochene Pipetten, wie es RICHART (17) oder ANDERSON und GUNN (1) erwähnten, bekam ich jedoch nicht eingesandt.

Da die Versagerquote von besonderem Interesse ist, seien die von anderen Autoren ermittelten Ergebnisse zum Vergleich aufgezeigt: ANDERSON und GUNN (1)

- 1) Bei diesen 17 Fällen war nur in 9 Fällen kein Sediment vorhanden (3%); die restlichen Versager beruhten auf mangelhafter Ausstrichtechnik.

verglichen die Entnahme durch den Arzt (6,4% Versager) und die Selbstentnahme (15,5%) an Hand von 1262 Fällen. Bei 356 Frauen fand MACGREGOR (13) 16% nicht zu befundende Proben bei Selbstentnahme, 14% bei Entnahme durch den Arzt. RICHART und VAILLANT (17) kamen bei einem sozial sehr niedrig stehenden Patientengut auf 27%; MATTINGLY (14) berichtet von 13%, KOCH und STAKEMANN (11) von 5% bei 800, von 5,4% bei 11 192 Frauen (10); sie vertreten die Meinung, 5% Versager seien auch beim Direktabstrich nicht zu vermeiden ZINSER (21) überblickt 500 220 Direktabstriche, davon waren 1% nicht auswertbar. MACGREGOR (13) erwähnt 2,4% Versager bei den in der Klinik entnommenen Direktabstrichen, 10% bei den von auswärts praktizierenden Ärzten eingesandten. Bei dem von mir bearbeiteten Material fanden sich 1% nicht befundbare Direktabstriche. Daß die Versagerquote des "Irrigation Smear" bei Entnahme durch den Arzt bei 5% (bzw. 3%, s. Anm. S. 15) liegt, ist weniger durch die Methodik zu begründen, als vielmehr durch die schon eingangs (S. 5) erwähnte Tatsache, daß in 21 Fällen der "Irrigation Smear" unmittelbar nach dem Direktabstrich entnommen wurde. Das erklärt wohl auch die hohe Zahl der Fälle, wo bei Entnahme durch den Arzt nur 1 Ausstrich angefertigt werden konnte.

Nun ist anzunehmen, daß die Menge des Sedimentes auch abhängig ist von der Menge der in die Pipette zurückgesaugten Flüssigkeit. Dazu untersuchte ich zunächst, inwieweit die Weite der Vagina in Anhängigkeit steht zur Menge der verlorenen Fixierlösung. Ich füllte die Pipette nur zu $\frac{2}{3}$ (= 3,0 ccm) mit Fixierlösung, weil auch bei festem Zusammendrücken des Pipetten-Unterteiles nicht mehr als 3,0 ccm herausfließen und entsprechend wieder zurückgesaugt werden können.

Tab. 6 Menge der verlorenen Fixierflüssigkeit im Verhältnis zur Weite der Vagina

Weite der Vagina	ccm verlorene Fixierlösung							Gesamtzahl der Fälle
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	
eng	51 28%	82 45%	36	6	4	5	2	182
weit	7	12	49 37%	19	33 25%	9	2	131
Descensus vaginalis	4	5	9	11 19%	14 25%	8	6	57

Aus den in Tab. 6 gezeigten Ergebnissen ist ersichtlich, daß bei Frauen mit enger - einschließlich eng atrophischer - Vagina am meisten Fixierlösung in die Pipette zurückgesaugt wird, während bei Frauen mit Descensus vaginalis am meisten Lösung verloren geht.

In Tab. 7 wird nun die Anzahl der Ausstriche verglichen mit der Menge der gewonnenen Fixierlösung:

Tab. 7 Anzahl der Ausstriche im Verhältnis zur Menge der zurückgewonnenen Fixierlösung

Anzahl der Ausstriche	ccm gewonnene Lösung							Zahl der Fälle
	3,0	2,5	2,0	1,5	1,0	0,5	0,2	
0	9	3	3	2	4	3	1	25
1	21	48	53	27	31	19	13	212
2	21	39	36	10	23	10	6	145
3	6	15	10	4	6	6	0	47
4	12	11	4	0	3	4	1	35

Es ergibt sich, daß die Zahl der Ausstriche weitgehend unabhängig ist von der Menge der zurückgesaugten Fixierlösung. Praktische Konsequenzen dieser Beobachtungen sind:

1. Die Methode eignet sich für alle Frauen - ausgenommen natürlich solche mit Totalprolaps.
2. Wieviel Sediment man gewinnt, hängt u. a. davon ab, daß die Entnahme langsam und genau nach Benützungsanweisung durchgeführt wird.

2. DIE QUALITÄT DES "IRRIGATION SMEAR"

Damit ist allerdings noch gar nichts über die Qualität der Ausstriche gesagt. Als Kriterium gilt die Sauberkeit des Zellbildes, d.h. ein Präparat wurde dann als gut bezeichnet, wenn das Zellbild klar und eindeutig befundbar war. Andere Autoren nehmen als Maßstab die Anzahl der Zellen pro Blickfeld bzw. Ausstrich - BREDAHL (3), DAVIS (5), DAVIS und KURZ (6), KOCH und STAKEMANN (11), MACGREGOR (13), RICHART und VAILLANT (17) -. Zwar wird in den meisten Fällen die Befundung beim Durchmustern von viel Material eindeutiger und sicherer sein; immerhin gebe ich zu bedenken, daß bei meinem Material von 80 cytologisch suspekten oder positiven "Irrigation Smears" 14 Präparate (= 18%) nach diesen Kriterien, denen ausschließlich die Anzahl der Zellen im Ausstrich zugrunde liegt, nicht befundet worden wären. Diese Patientinnen wären zwar

möglicherweise durch Wiederholung des Ausstriches der klinischen Behandlung zugeführt worden, doch das Risiko, die Frauen im Vor- oder Frühstadium des Collum Carcinoms nicht mehr zu erfassen, wäre ohne Zweifel erhöht. Ich halte es nicht für angebracht, die Sicherheit des Befundes absolut von der Anzahl der Zellen im Präparat abhängig zu machen; schließlich besagt die Zahl der Zellen nichts darüber, ob sie nun wirklich von der Portio und nicht vielmehr aus dem hinteren Scheidengewölbe stammen.

Die Qualität eines "Irrigation Smear" wird nun in erster Linie von der Ausstrich-technik abhängen - LIEBERMEISTER (12) -. Von Bedeutung ist auch die Fixierung, deren Qualität schon eingang (S. 10) untersucht wurde. Ein Zusammenhang zwischen Ausstrichqualität und Zeitpunkt der Entnahme im Zyklus scheint ebenfalls zu bestehen, wie auf Seite 13 gezeigt wurde. Inwieweit die Entnahme durch den Arzt oder die Frauen selber von Belang ist, ergibt sich aus den Beobachtungen auf Seite 15. Es ist keinesfalls angeraten, den Direktabstrich durch den "Irrigation Smear" in der Praxis des Arztes zu ersetzen, wie DAVIS (5) betont.

Ich verarbeitete 388 Proben in der o. a. Weise (S. 14). Davon waren 304 (78%) gut zu befunden, 56 (15%) mittel und 28 (7%) schlecht oder garnicht, obwohl genug Sediment vorhanden war. Diese Angaben sind jedoch nur für die vorliegende Untersuchung gültig, da die Ausstrichtechnik verbessert werden konnte. Zudem muß einschränkend gesagt werden, daß die Qualifizierung "gut - mittel - schlecht" dem subjektiven Empfinden nicht völlig zu entziehen ist.

3. HERKUNFT DES ZELLMATERIALS

Bei einem Vergleich von Direktabstrich und "Irrigation Smear" stellt sich die Frage, ob das gewonnene Zellmaterial überhaupt von derselben Stelle, d. h. der Portio stammt. Es ist wahrscheinlich, daß ein großer Teil des durch den "Irrigation Smear" gewonnenen Zellsedimentes nicht von der Portio oder aus dem Cervikalkanal, sondern eher aus dem hinteren Scheidengewölbe stammt. Dafür spricht die Tatsache, daß ich in den "Irrigation Smears" kaum Endocervikalzellen fand, die bei dem Direktabstrich häufig zu sehen sind. Dieselbe Beobachtung machte MACGREGOR (13). Weiterhin bietet der "Irrigation Smear" quantitativ weitaus mehr Vaginalflora, die sich wohl weniger an der Portio als im oberen Scheidendrittel sammelt. Die Gegenüberstellung der Proliferationsgrade in Direktabstrich und "Irrigation Smear" läßt allerdings keinen klaren Schluß auf die Herkunft der Zellen zu: Bei 500 Fällen zeigten 329 "Irrigation Smears" (66%) denselben, 115 (23%) einen höheren, schließlich 56 (11%) einen niedrigeren Proliferationsgrad als der Direktabstrich. Parabasalzellen fanden

sich in beiden Arten der Abstriche gleich häufig. Ob das zu beurteilende Zellmaterial dieselbe Herkunft hat, läßt sich somit nicht eindeutig entscheiden. In jedem Falle scheint es jedoch ratsam, die Frauen dazu zu veranlassen, bei der Entnahme das in der Vagina befindliche Pipettenende hin- und herzubewegen. Nach ZINSER (21) sind 45,5% aller Epithelatyphen ektocervikal lokalisiert, 33,1% rein endocervikal und 18,4% ekto- und endocervikal; 3% setzen sich auf das Scheidengewölbe fort. So erscheint es besonders wichtig, daß vor allem die Portio mit der eingebrachten Lösung umspült wird; wie ja auch die Erkennungsrate durch den Direktabstrich, der von der Portio entnommen wurde, eindeutig am höchsten liegt - SOOST (20) -.

4. TREFFSICHERHEIT DES "IRRIGATION SMEAR"

Bei Untersuchung der Treffsicherheit fanden sich folgende Ergebnisse:

Tab. 8 Vergleich der Treffsicherheit von Direktabstrich (Dir.) und "Irrigation Smear" (Irr.) an Hand von Fällen mit histologisch gesichertem Carcinom und atypischem Gewebsbefund

Histologie Zahl der Fälle	positiv		suspekt		Summe		negativ	
	Dir.	Irr.	Dir.	Irr.	Dir.	Irr.	Dir.	Irr.
Invas. Collum Ca 71	56 79%	42 59%	16 14%	26 25%	66 93%	62 87%	5 7%	9 13%
Ca in situ 7	5 71%	2 29%	1 14%	1 14%	5 71%	3 43%	2 29%	4 57%
Invas.+Ca in situ 78	61 78%	44 56%	17 14%	27 22%	71 92%	65 84%		
Einfache Atypie 3	2 67%	0 0%	1 33%	2 67%	2 67%	2 67%	0 0%	1 33%
Corpus Ca 28	9 32%	7 25%	3 11%	9 32%	12 43%	16 57%	10 36%	12 43%
Rezidiv eines Corpus Ca im Schei- denab- schluß 1				1 100%			1 100%	

1) Unter "positiv" verstehe ich die Gruppen IV und V, unter "suspekt" die Gruppe III nach PAPANICOLAOU

Tab. 9 Cytologisch positive Befunde bei bisher nicht völlig abgeklärtem histologischen Untersuchungsergebnis

Histologischer Befund	Cytologischer Befund	
	Dir.	Irr.
normales Plattenepithel	IV	III
glanduläre Pseudoerosion, Cervicitis	IV	IV

Entscheidend für die Beurteilung der Methode ist ihre Treffsicherheit beim Collumcarcinom. Der gezielte Portio-Abstrich mit Watteträger oder Holzpatel - gegebenenfalls unter kolposkopischer Sicht - hat eine Treffsicherheit von ca. 98% - KERN (9), SOOST, OVADYA (19) -. In der vorliegenden Untersuchung zeigt der Direktabstrich dieselbe Treffsicherheit, die in folgender Weise errechnet wurde: Die histologisch gesicherten Carcinome werden = 100% gesetzt. Daran lassen sich die cytologisch falsch negativen Befunde prozentual errechnen.

Es ergibt sich:

$$\% \text{ Treffsicherheit} = 100\% - \% \text{ falsch negativ}$$

Die Gruppe III nach PAPANICOLAOU beziehe ich nach dem Vorbild der anderen Autoren - DAVIS (5), KOCH und STAKEMANN (11) - mit ein, weil Frauen mit diesem Befund ja in jedem Fall klinisch erfaßt werden. Daß bei den von mir untersuchten Direktabstrichen, die ich von Frauen mit histologisch gesichertem Carcinom entnahm, 27% nur der Gruppe III nach PAPANICOLAOU zugeordnet werden konnten, hat folgenden Grund: Es handelte sich oft um sehr weit fortgeschrittene Stadien, so daß von der Portio nur noch nekrotisches Material zu gewinnen war. Daß aber in solchen Fällen die Treffsicherheit sinkt, zeigten ANDERSON (2) und MACGREGOR (13).

Die Treffsicherheit des "Irrigation Smear" liegt in der vorliegenden Untersuchung bei 87%. Andere Untersuchungen weisen die in Tab. 10 gezeigte Skala von 45-100% auf.

Tab. 10 Treffsicherheit des "Irrigation Smear" für das Ca in situ und das invasive Collum Carcinom bei verschiedenen Autoren mit Angabe der Zahl der untersuchten Fälle

Treffsicherheit in %	Ca in situ Zahl der Fälle	Collum Ca Zahl der Fälle	A u t o r
100	9		BREDAHL, KOCH und STAKEMANN (3)
100	10		DAVIS und KURZ (6)
100	12		MATTINGLY (14)
97	33		DAVIS (5)
96		94	DAVIS (5)
96		25	KOCH und STAKEMANN (11)
94		16	BREDAHL, KOCH und STAKEMANN (3)
89	3		KOCH und STAKEMANN (11)
87		71	selbst
83		24	ANDERSON und GUNN (1)
72	58		ANDERSON und GUNN (1)
61		13	RICHART und VAILLANT (17)
45		29	MACGREGOR (13)

DODGE - zitiert nach MACGREGOR (13) - berichtet von 50%-iger Treffsicherheit. 1)

Diese Diskrepanz läßt sich mit der für prozentuale Angaben zu geringen Anzahl der Fälle erklären. DAVIS (5) überblickt genug Fälle: er erreicht allerdings dadurch, daß er von jeder Frau, bei der ein "Irrigation Smear" ausgeführt wurde, nach der SCHILLER'schen Jodprobe nur eine Knipshiopsie entnahm, keine exakte Kontrolle seiner Methode. Die in jedem Fall erforderliche Konisation und fraktionierte Abrasio wurde nur bei cytologisch positivem Befund ausgeführt. Für das Ca in situ haben ANDERSON und GUNN (1) eine Treffsicherheit von 12,4% herausgefunden. Dieses Ergebnis ist sowohl nach der Vergleichsmethodik als auch nach der Zahl der Fälle wahrscheinlich zutreffend, wenngleich auch in dieser Arbeit sich der Verfasser nicht scheut, aus seinem Material von 2 Fällen mit Ovarialcarcinom prozentuale Angaben über die Treffsicherheit des "Irrigation Smear" zu machen. MATTINGLY (14) weist in seiner Untersuchung für den "Irrigation Smear" eine 100%-ige Treffsicherheit beim Ca in situ an Hand von

1) Über die Anzahl der Fälle ist nichts vermerkt.

12 Fällen auf, während der Direktabstrich nur in 69% dieser 12 Fälle suspekt oder positiv ist. Setzt man voraus, daß der Direktabstrich exakt entnommen wurde, so läßt sich gerade hier gut zeigen, daß bei zu geringem Material prozentuale Angaben gezwungenermaßen dem Zufall überlassen sind. Es ist ebenso unmöglich, mit 9 oder 10 Fällen eine 100%-ige Treffsicherheit, wie in 13 Fällen eine 61%-ige finden zu können.

Bei den von mir untersuchten 71 Fällen mit invasivem Collumcarcinom waren 62 (87%) im "Irrigation Smear" positiv oder suspekt. Dazu ist zu sagen, daß es sich hierbei teilweise um Patientinnen mit weit fortgeschrittenen Stadien des Carcinoms handelte. Inwieweit nun der "Irrigation Smear" durch nekrotisches Material verfälscht wird, entzieht sich meiner Kenntnis.

Zur Beurteilung der Treffsicherheit für das Ca in situ verfüge ich über zu wenig Fälle. Zählt man diese zu den invasiven Collumcarcinomen, so liegen 78 Fälle vor. Dabei erhält man eine Erkennungsrate von 92,2% für den Direktabstrich, für den "Irrigation Smear" von 83,1%.

Bei der Erkennungsrate für das Corpuscarcinom sind sich alle Autoren einig, daß es sich hier um Zufallsbefunde handelt. Bei einem negativen cytologischen Befund wird man nur unter Vorbehalt sagen, es liege kein Collumcarcinom vor, für das Corpuscarcinom hat eine negative Cytologie keinerlei Aussagewert. Daß dies für Ovarialcarcinome oder andere Malignome im Becken in noch stärkerem Maße gilt, versteht sich von selber.

An cytologisch positiven Befunden mit bisher histologisch nicht völlig geklärtem Ergebnis enthält mein Material für den Direktabstrich 2 und auch für den "Irrigation Smear" 2 Fälle (Tab. 9). Dieses Risiko wird man als tragbar hinnehmen. Bei BREDAHL (3) hat der "Irrigation Smear" in 4,3% einen "falsch positiven" Befund erbracht, der Direktabstrich in 1,5% der Fälle. RICHART und VAILLANT (17) fanden unter 274 Fällen einen "falsch positiven" Befund bei einem Postpartum - Bild. DAVIS (5) berichtet von wenigen "falsch positiven" Fällen, nennt aber keine Zahlen. Bei KOCH und STAKEMANN (10) werden 5 "falsch positive" von ca. 9 200 Fällen referiert.

IV. DISKUSSION

Die Erkennungsrate für das invasive Collumcarcinom liegt beim Direktabstrich höher als beim "Irrigation Smear". Beim Ca in situ ist die Differenz noch etwas größer. Das scheint erklärlich, da der Direktabstrich unter Sicht - oft mit Hilfe des Kolposkopes - von einer suspekten Stelle an der Portio entnommen werden kann.

Die Vorteile des "Irrigation Smear" sind allerdings erheblich: Die Entnahme ist weitaus einfacher. Es wird weder eine Hilfsperson noch zusätzliches Instrumentarium benötigt. Komplikationen bei der Entnahme ergeben sich nicht, und Ablehnung der Methode, wie es MACGREGOR (13) für eine Minderheit berichtet, konnte ich bei den Frauen nicht beobachten. Weiterhin sind die Ausstriche einheitlich angefertigt. Bei einer einheitlich guten, von technischen Assistentinnen beherrschten Ausstrichtechnik werden sich aber Fehlbefunde mit größerer Wahrscheinlichkeit vermeiden lassen als bei von vielen Personen angefertigten Abstrichen, deren Qualität von entscheidender Bedeutung für die Carcinom-Früherkennung ist.

Das Zellbild und damit die Befundung von Direktabstrich und "Irrigation Smear" sind unterschiedlich: Die Zellen liegen nun nicht mehr teilweise überdeckend in "Zellstraßen", sondern einzeln nebeneinander ausgebreitet. Während es beim Durchmustern des Direktabstriches manchmal sinnvoll erscheinen mag, auch den "Zellstraßen" nachzugehen, ist beim "Irrigation Smear" das Betrachten der Präparate nach dem Maandermuster unerlässlich. Entzündungserreger (v. a. *Trichomonas vaginalis*) sind, wie auch DAVIS und KURZ (6) zeigten, im "Irrigation Smear" deutlicher sichtbar, während man sie im Direktabstrich manchmal nur nach der Reaktion der Zellen vermutet. RICHART und VAILLANT (17) meinen, die Zellen im "Irrigation Smear" seien kleiner und weniger transparent. Diese Beobachtung kann ich nicht bestätigen, wohl aber, daß der positive "Irrigation Smear" im Vergleich zur Gesamtzahl der Zellen weniger atypisches Material enthält. Schon eingangs (S. 15) wurde darauf hingewiesen, daß von jedem Fall möglichst viel Sediment ausgestrichen und präpariert werden sollte.

Sowohl die Befundung als auch die Herstellung der Präparate kosten somit einen zeitlichen Mehraufwand. Dasselbe berichten ANDERSON und GUNN (1) sowie MACGREGOR (13). ANDERSON (1) rechnete bei 100 Präparaten für die Präparierung durch eine Assistentin 7 Stunden Mehraufwand, für die Befundung 30% mehr Zeit aus. Man wird sich zweckmäßigerweise der Empfehlung von DAVIS (5) anschließen, die Verarbeitung und Befundung der "Irrigation Smears" von Assistentinnen durchführen zu lassen, die darin ausgebildet und erfahren sind.

Damit erhöht sich ohne Frage die Garantie für einheitlich gute Ausstriche und verlässliche Befunde.

All diese Untersuchungen über Technik und Treffsicherheit der "Irrigation Smear"-Methode haben den Sinn, die Frage nach ihrer Verwendbarkeit im Rahmen der Carcinom-Früherkennung zu beantworten. Technische Schwierigkeiten bei der Herstellung der Präparate sind relativ leicht zu überwinden. Schwerwiegender ist die Tatsache, daß die Treffsicherheit niedriger liegt. Frauen, die den "Irrigation Smear" bei sich ausführen, werden sich aber dann, wenn sie nicht zu einer Untersuchung in die Klinik bestellt werden, in Sicherheit wiegen. Es liegt im Wesen einer Gesunden-Reihenuntersuchung, daß die Personen, die sich freiwillig untersuchen lassen, von der Exaktheit der Untersuchungsmethode überzeugt sind. Nun kann jedoch die niedrigere Treffsicherheit durch die Tatsache ausgeglichen werden, daß sich bei regelmäßiger Untersuchung - etwa in Abständen von 1 Jahr - der Prozentsatz der entdeckten Carcinom-Fälle kumuliert. Das Ca in situ bleibt in den meisten Fällen relativ lange bestehen, bevor es zum invasiven Carcinom auswächst. Die durchschnittliche Dauer der präinvasiven Phase beträgt nach PETERSEN (16), ZINSER (21) und BRYANS (4) ca. 9-10 Jahre. Nicht zu übersehen ist allerdings folgender schwerwiegender Nachteil: Der "Irrigation Smear" kann niemals einen gleichwertigen Ersatz für die gründliche gynäkologische Untersuchung bieten. Damit entgehen jedoch der Krebsdiagnostik das fortgeschrittene Collum-, das Corpus- und das Ovarialcarcinom.

Der Idealfall für die Carcinomprophylaxe wäre ohne Zweifel die jährlich durchgeführte gynäkologische Untersuchung einschließlich Kolpskopie und Portio-Abstrich bei der weiblichen Bevölkerung vom 35. Lebensjahre an. BRYANS und Mitarbeiter (4) führten eine derartige Reihenuntersuchung in British Columbia über einen Zeitraum von 14 Jahren aus und überblicken 381 729 Fälle. Im Jahre 1955 konstatieren sie für das invasive und frühinvasive Collumcarcinom eine Häufigkeit von 29,8, im Jahre 1962 von 22,3 je 100 000 Fälle. Das bedeutet eine Abklingquote von 25,2%. Noch eindrucksvoller sind die Zahlen, die sie für das fortgeschrittene Collumcarcinom aufzeigen: Für dieselbe statistisch erfaßte Zeitspanne von 7 Jahren beobachteten sie eine Abklingquote von 45,4%. So können sie zusammenfassend berichten: "The detection and elimination of in situ carcinoma and the preclinical stages of invasive carcinoma are associated with a significant reduction in the incidence rate of clinical invasive carcinoma within a population group."

ZINSER (21) fand bei einem selektionierten Patientengut von 500 220 Frauen an Hand der Erstuntersuchung eine Carcinomhäufigkeit von 2%, bei Wiederholungsuntersuchungen jedoch nur noch 3‰.

Eine breit angelegte Gesunden-Reihenuntersuchung scheitert in der BRD nicht nur an der mangelnden Aufklärung und der Unentschlossenheit der Frauen, sich auch ohne subjektive Beschwerden gynäkologisch untersuchen zu lassen, sondern auch an Personalmangel und der sehr begrenzten Kapazität der cytologischen Laboratorien. Es stellt sich die Frage, ob eine Reihenuntersuchung mit Hilfe des "Irrigation Smear" sinnvoll und vor allem erfolgversprechender ist.

Den Frauen kommt die Methode zweifellos entgegen. Das zeigt folgender Vergleich: ERICKSON (7) wählte als Suchmethode die Vaginalaspiration und erfaßte ca. 54% der weiblichen Bevölkerung; BRYANS (4) machte einen Direktabstrich von der Portio bei 53% der weiblichen Bevölkerung. KOCH und STAKEMANN (10) führten eine Cytopipetten-Aussendeaktion durch und berichten von einer Rücklaufrate von 77%, die sich nach nochmaligem Anschreiben der Frauen, die nicht reagiert hatten, auf 82% erhöhte. Ebenso eindrucksvoll sind die Ergebnisse, die MACGREGOR (13) berichtet: Sie schrieb 11 000 Frauen an und forderte sie auf, zur Entnahme eines Vorsorgesmears in die Klinik zu kommen; 50% reagierten sofort, auf die zweite Aufforderung hin nur noch 24% und auf die dritte 11%. Einem Teil der Frauen, die auch nach 3 Aufforderungen nicht zur Vorsorgeuntersuchung gekommen waren, wurde nun eine Pipette zugeschickt, woraufhin eine Rücklaufrate von 55% verzeichnet werden konnte. Dieser Vergleich zeigt eindeutig, daß man durch den "Irrigation Smear" weitaus mehr Frauen der Krebsprophylaxe zuführen kann, als durch Vorsorgeuntersuchungen in der Klinik.

Die Rücklaufrate bei den Patientinnen, denen man die versandfertige Pipette mit Benützungsanweisung in der Klinik oder ärztlichen Praxis mitgibt, liegt naturgemäß höher, bei meinem Patientengut bei ca. 84%. Die Methode wurde von den meisten Frauen voll akzeptiert. Das zeigte sich auch daran, daß die Fragebögen (S. 8) sorgfältig ausgefüllt waren, teilweise mit Entschuldigungen versehen und der Bitte um Übersendung einer neuen Pipette bei unzureichender Entnahme. Auch bestätigten schriftliche und telefonische Anfragen nach dem Untersuchungsergebnis das Interesse der Patientinnen. MATTINGLY (14) gab seine Pipetten ebenfalls Patientinnen der Klinik mit und verzeichnet eine Rücklaufrate von 70%, während ANDERSON und GUNN (1) von 58% berichten, dazu ist zu bemerken, daß ihr Patientengut einer sozial sehr niedrig stehenden Gruppe angehörte, die Rücklaufrate für diese Verhältnisse somit als ungewöhnlich hoch anzusehen ist.

Dem in der BRD herrschenden Personalmangel kommt die "Irrigation Smear"-Methode nur insofern entgegen, als die Vorsorge-Smears nun nicht mehr von Ärzten entnommen werden müßten. Der Mangel an qualifizierten Cytotechnikerinnen bleibt weiter problematisch.

Die Frage, ob eine Reihenuntersuchung mit Hilfe des "Irrigation Smear" finanziell weniger aufwendig ist als die Vorsorgeuntersuchung durch den Arzt, läßt sich an Hand des von mir untersuchten Materials nicht beantworten. MACGRECOR (13) kommt nach ihren vergleichenden Untersuchungen zu dem Schluß, die Kosten seien für beide Methoden gleich hoch zu veranschlagen.

V. VORBEREITUNG EINER MODELL-REIHENUNTERSUCHUNG

Die Verhältnisse in der BRD und die Voraussetzungen für eine regelmäßige Krebsprophylaxe mit Hilfe des "Irrigation Smear" könnten bei 5 000 Frauen in einer Modell-Reihenuntersuchung studiert werden. Die Hauptgesichtspunkte für die Durchführung und Auswertung einer solchen Aktion sollen im folgenden aufgezeigt werden.

Zur Sicherung des finanziellen Aufwandes und eines raschen und reibungslosen Ablaufes wird man mit den ärztlichen Landesorganisationen, städtischen und staatlichen Gesundheitsdiensten, dem Landesverband zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit und den leitenden Ärzten der Universitäts-Ambulatorien verhandeln und sie genau über Sinn und Zweck der Aktion informieren müssen.

Im Cytologischen Labor müssen 2 Cytotechnikerinnen zur Verfügung stehen, die darin geschult sind, das eingesandte Material zu verarbeiten und zu befunden. Daß auch die technischen Voraussetzungen - Bereitstellung von Zentrifugen, Farbvorrichtung und dem Material für die Präparierung der "Irrigation Smears" - erfüllt sein müßten, ist selbstverständlich. Will man die Aktion von 2 Assistentinnen in Zusammenarbeit mit einem Arzt durchführen lassen, so wird eine Assistentin befunden und die andere das eingeschickte Material aufbereiten, Pipetten und Anschreiben verschicken und die Kartei der Patientinnen führen. Unter der Voraussetzung, daß die Rücklaufrate 70% beträgt und eine Assistentin täglich Präparate von 25 Patientinnen befundet, können pro Tag 36 oder wöchententlich 180 Pipetten ausgesandt werden. Die Dauer der Untersuchung lage damit bei ca. 7 Monaten; hinzuzurechnen sind Vorbereitungen und wissenschaftliche Auswertung.

Die Rücklaufrate ist wesentlich von der publizistischen Werbung abhängig. Fernsehen, Rundfunk und Tagespresse müßten für aufklärende Interviews und Reportagen gewonnen werden. Die Werbung soll besonders darauf abgestellt sein, daß sich auch jüngere Frauen angesprochen fühlen. Bei den in dieser Arbeit erfaßten Patientinnen, die ohne Beschwerden zur Vorsorgeuntersuchung in das Ambulato-

rium kamen - ca. 17% der gesamten Patientenzahl - waren nur 28% jünger als 45 Jahre.

Das Alter der angeschriebenen Frauen soll zwischen 35-55 Jahren liegen, dem Praedilektionsalter für das Collumcarcinom - ZINSER (21), KERN (9) -. Um sowohl die Carcinom-Häufigkeit als auch die Rücklaufrate und die unterschiedliche Einstufung der Gesundheit in der Werteskala der weiblichen Bevölkerung zu erfassen, sollen wenigstens 4 sozial verschieden strukturierte Gruppen ausgewählt werden:

I	Großstadt, gutes Wohnviertel	1 500 Frauen
II	Kleinstadt	1 000 Frauen
III	Landbevölkerung	1 000 Frauen
IV	Großstadt, schlechtes Wohnviertel	1 500 Frauen

Setzt man voraus, daß etwa 70% der Frauen positiv reagieren, so hat man 3 500 Fälle zur statistischen Auswertung zur Verfügung.

An Schreiben für die Frauen müssen vorbereitet sein:

1. Ein Begleitschreiben bei Übersendung der Pipette.
2. Die Benutzungsanweisung sowie ein Fragebogen für Angabe von Name, Alter, Menstruation und die Anschrift des Hausarztes.
3. Eine zweite Aufforderung zur Benützung der Pipette, falls die Frauen 4 Wochen nach Übersendung nicht reagierten. Dabei wird man nach den Gründen fragen, warum die Pipette nicht zurückgeschickt wurde. Den Frauen wird eine Anzahl Antworten zur Auswahl gestellt, z.B. in ärztlicher Behandlung, kein Interesse, Mißtrauen.
4. Aufforderung zur klinischen Untersuchung bei nicht eindeutig zu beurteilendem Material oder cytologisch suspekten und positiven Befunden. Kommt die Patientin nach 4 Wochen dieser Aufforderung nicht nach, wird sie gemahnt; gleichzeitig wird dem Hausarzt der Befund mitgeteilt.
5. Aufforderung an die Patientin, sich bei Entzündung (Trichomonaden-Infektion) vom Hausarzt behandeln zu lassen.

Es ist zu empfehlen, von jeder Frau, der eine Pipette zugeschickt wurde, eine Lochkarte anzulegen. Grundlage kann das für Statistiken aus Cytologischen Laboren verwendete System sein; dabei muß jedoch die Schlüsselliste um folgende Gesichtspunkte erweitert werden:

1. Rücklaufrate
 - a) insgesamt; sofort - nach wiederholter Aufforderung
 - b) bei verschiedenen Altersgruppen
 - c) bei den einzelnen sozialen Gruppen

2. Gründe bei Nichtreagieren
 - a) Adresse unbekannt
 - b) Einsenden unbenutzter Pipetten
 - c) persönliche Begründung der ablehnenden Haltung
3. Kostenaufwand pro Fall
 - a) bei Nichtreagieren
 - b) cytologisch unverdächtig
 - c) ständige Kontrolle
 - d) Behandlung eines präinvasiven Carcinoms
 - e) Behandlung eines invasiven Carcinoms
4. Die cytologischen Ergebnisse der Erstuntersuchung müssen gegen diejenigen abgegrenzt werden, zu denen man bei Smearwiederholung gelangt. Allerdings sollte man bemüht sein, jeden Fall möglichst nur durch eine eingeschickte Probe abzuklären.

Inwieweit die "Irrigation Smear"-Methode als wirksame Methode der Krebsprophylaxe einzusetzen ist, muß bis zur Auswertung dieser Modell-Reihenuntersuchung offenbleiben. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse kann sie nach technischen Gesichtspunkten als praktikabel empfohlen werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird der "Irrigation Smear" als neue Methode zur Früherkennung des Collumcarcinoms bei 500 Patientinnen der I. Universitäts-Frauenklinik München erprobt. Zum Vergleich dienen der Direktabstrich von der Portio uteri mit Watteträger, zudem bei Carcinom-Fällen das histologische Untersuchungsergebnis.

Die Proben wurden teilweise vom Arzt, teilweise von den Patientinnen selber entnommen. 160 Frauen wurde eine versandfertige Pipette mit Benützungsanweisung mitgegeben.

Die Entnahme ist so einfach, daß sie von den Frauen selber gut vorgenommen werden kann; 70% dieser Proben waren unzureichend für eine eindeutige Beurteilung.

Nach technischen Gesichtspunkten in der Aufbereitung und Befundung der Proben erweist sich die Methode als praktikabel.

Die Erkennungsrate für das Collumcarcinom liegt nach Untersuchung von 71 Fällen mit histologisch gesichertem Carcinom bei 87,3%.

Zur endgültigen Beurteilung des "Irrigation Smear" im Rahmen der Krebsfrüherkennung wird eine Modell-Reihenuntersuchung vorgeschlagen.

VII. LITERATURANGABEN

- (1) ANDERSON und GUNN A Critical Evaluation of the Vaginal Irrigation Kit as a Screening Method for the Detection of Cancer in the Cervix. Vortrag gehalten auf dem Internat. Cytologenkongreß Paris Mai 1965
- (2) ANDERSON zitiert bei MACGREGOR (13)
- (3) BREDAHL, KOCH und STAKEMANN Cancer Detection by Cervical Scrapings, Vaginal Pool Smears and Irrigation Smears. A comparative Study.
Acta cytol. 9, Nr. 3 1965, S. 189
- (4) BRYANS, BOYES, FIDLER The Influence of a Cytological Screening Program upon the Incidence of Invasive Squamous Cell Carcinoma in the Cervix in British Columbia
Am.J.Obst.Gyn. 88 1964, S. 898
- (5) DAVIS Irrigation Smear. Accuracy in the Detection of Cervix Carcinoma.
Act. cytol. 6 1962, S. 459
- (6) DAVIS und KURZ Detection of Preinvasive Cancer by Irrigation Smear
Dan.Med.Bull. 9 Nr. 5 1962, S. 121
- (7) ERICKSON et al. Population Screening for Uterine Cancer by Vaginal Cytology. Preliminary Summary of Results of first Examination of 108 000 Women and Second Testing of 33 000 Women.
J.A.M.A. 162 1956, S. 167
- (8) GRAHAM J.B. et al. Carcinoma of the Cervix
W.B. Saunders Co., Philadelphia 1962
- (9) KERN Carcinoma in situ
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 1964
- (10) KOCH und STAKEMANN A Population Screening for Carcinoma of the Uterus with the Irrigation Smear Technique
Dan.Med.Bull. 11, Nr. 7 1964, S. 209
- (11) KOCH und STAKEMANN Irrigation Smear. Accuracy in Gynecological Cancer Detection
Dan.Med.Bull. 9 1962, S. 127

- (12) LIEBERMEISTER Inauguraldiss. München 1967 in Druck
- (13) MACGREGOR The Cytopipette in the Diagnosis of Early Cervical
Carcinoma
The Lancet Jan. 1966, S. 252
- (14) MATTINGLY The Accuracy of the Vaginal Irrigation Smear.
Vortrag, gehalten auf dem Internat. Cytologen-
kongreß Paris Mai 1965
- (15) PAPANICOLAOU und The Diagnostic Value of Vaginal Smears in
TRAUT Carcinoma of the Uterus
Am.J.Obst.Gyn. 42, 1941, S. 193
- (16) PETERSEN Spontaneous Course of Cervical Precancerous
Conditions
Am.J.Obst.Gyn. 72, 1956, S. 1063
- (17) RICHART und Irrigation Smear. False-negative Rates in a
VAILLANT Population with Cervical Neoplasia
J.A.M.A. 192, Nr. 3, 1965 S. 199
- (18) SOOST und Die Tamponentnahme in der gynäkologischen
NEVIN Krebsfährtsuche
Medizin. 38, 1959, S. 1754
- (19) SOOST und Ergebnisse cytologischer Untersuchungen in der
OVADYA Krebsfährtsuche
Inauguraldiss. München 1965
- (20) SOOST Die Bedeutung des Ortes der Entnahme für die
zytolog. Krebsfährtsuche
Krebsarzt 13, 1958, S. 408
- (21) ZINSER Folgerungen aus den Ergebnissen eines cytologi-
schen Carcinom-Such-Programms
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25. Jahrg. Nr. 9
1965

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Bickenbach, daß ich an der von ihm geleiteten Klinik arbeiten durfte.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. Soost für die Anregung des Themas und sein freundliches Entgegenkommen bei allen Fragen und Schwierigkeiten.

Sehr dankbar bin ich auch den Ärzten der Klinik, die mir ihre Patientinnen zur Verfügung stellten, sowie den Medizinisch Technischen Assistentinnen des Cytologischen Labors, die mir bei der Befundung und Aufbereitung meiner Präparate jederzeit hilfreich zur Seite standen. Im großen Betrieb einer Universitätsklinik und eines Labors zeugt es von außerordentlichem Entgegenkommen, wenn sich Ärzte und Assistentinnen in so freundlicher Weise um einen Doktoranden sorgen, wie ich es erfahren konnte.

LEBENS LAUF

Ich, Hans Ziemann, wurde am 7. Juli 1938 in Wuppertal als jüngstes von vier Kindern des im Februar 1963 verstorbenen Zahnarztes Dr. Arno Ziemann und seiner Ehefrau Else, geb. Dowald, geboren. Ich wohnte in Wuppertal bis zum Jahre 1943, anschließend für ein Jahr in Camburg/Saale, ab 1945 wieder in Wuppertal, wo ich ab Oktober 1945 in die Städtische Volksschule Elberfeld ging. Von Ostern 1949 bis Dezember 1953 besuchte ich das Städtische Neusprachliche Gymnasium in Barmen, von Januar 1954 an das Städtische Altsprachliche Wilhelm Dörpfeld-Gymnasium in Elberfeld, wo ich im März 1959 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte zunächst drei Semester Altphilologie, und zwar ab Sommersemester 1959 in Bonn, anschließend ein Semester in München. Seit dem Wintersemester 1960/61 studierte ich in München Medizin, bestand im Oktober 1961 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Juli 1963 die Ärztliche Vorprüfung. Seit Februar 1966 bin ich verheiratet. Am 19. Dezember 1966 habe ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität München bestanden.

